

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb635304>

Синдром «химического мозга»: миф или клиническая реальность? Обзор литературы и клинический случай

К.К. Яхин, Д.Т. Загретдинова, К.С. Сергиенко

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлен новый для российского сегмента психиатрии психопатологический феномен, объединяющий различные когнитивные и психопатологические образования (галлюцинации, бред, синдромы расстроенного сознания), возникающие у лиц с онкологическими заболеваниями, перенёсших химиотерапевтическое лечение, в зарубежной литературе объединённых под названиями «chemobrain» («химиомозг»), «chemofog» («химический туман»), «post-chemotherapy cognitive impairment» — РСЦИ (когнитивные нарушения, связанные с химиотерапией). Синдром «химического мозга» представляет собой симптомокомплекс, развивающийся после лечения различными группами химиотерапевтических препаратов и имеющий под собой определённые функциональные и морфологические изменения в головном мозге. В данной статье осуществлён сбор данных, касающихся этиологии, патогенеза, особенностей клинической картины и способов коррекции группы расстройств, объединённых термином «химиомозг». Кроме того, рассмотрены химиотерапевтические препараты, наиболее часто провоцирующие развитие феномена «химического тумана» (цисплатин, доксорубицин, метотрексат, 5-фторурацил), а также представлен клинический случай развития синдрома «химического мозга» с выраженными когнитивными нарушениями и эпизодом спутанности сознания. У пациентки 74 лет, получавшей химиотерапевтическое лечение в связи с карциномой сигмовидной кишки и метастазами, после очередного курса химиотерапии отмечалось резкое ухудшение памяти, нарушения в самообслуживании и свободном передвижении. За 3 года лечения пациентка получила «коктейль» из химиотерапевтических препаратов, а также перенесла несколько хирургических операций. С остро возникшими нарушениями памяти она обратилась в терапевтическое отделение, озадачив своими симптомами врачей. После консультаций врачей-специалистов различных профилей и полученного лечения у пациентки отмечалась положительная динамика как в когнитивной, так и в двигательной сфере. В обзоре подчёркнута необходимость дальнейших клинических исследований в области фармакотерапии синдрома «химического мозга».

Ключевые слова: химиомозг; химический туман; когнитивные нарушения; химиотерапия.

Как цитировать:

Яхин К.К., Загретдинова Д.Т., Сергиенко К.С. Синдром «химического мозга»: миф или клиническая реальность? Обзор литературы и клинический случай // Неврологический вестник. 2024. Т. 56, № 4. С. 426–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb635304>

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb635304>

Chemo brain: myth or clinical reality?

Literature review and clinical case

Kausar K. Yakhin, Dina T. Zagretdinova, Konstantin S. Sergienko

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

The review presents a psychopathological phenomenon new for the Russian psychiatry. It combines various cognitive and psychopathological entities (hallucinations, delusions, consciousness disorders) occurring in cancer patients as a result of chemotherapy. In foreign literature, such entities are generalized under such common terms as chemo brain, chemo fog, and post-chemotherapy cognitive impairment (PCCI). Chemo Brain is a symptom complex developing after treatment with various groups of chemotherapeutic drugs and caused by certain functional and structural brain changes. This article collates the data on etiology, pathogenesis, clinical features and interventions in case of disorders generally known as Chemo Brain. In addition, it discusses chemotherapeutic drugs most often inducing the Chemo Fog phenomenon (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexate, 5-fluorouracil), and a clinical Chemo Brain case with severe cognitive impairment and a confusion episode. A 74-year-old female patient undergoing chemotherapy for sigmoid colon carcinoma and metastases experienced a sharp deterioration of memory, self-care, and mobility after a routine chemotherapy round. The patient had been treated with a cocktail of chemotherapy drugs for 3 years and had several surgeries. With acute memory impairment, she consulted the internal medicine department. The doctors were puzzled with her symptoms. Having received advice of various medical specialists and the corresponding treatment, the patient showed improvement of both cognitive and motor functions. The review emphasizes the need for further clinical research of Chemo Brain drug treatment.

Keywords: chemo brain; chemo fog; cognitive impairment; chemotherapy.

To cite this article:

Yakhin KK, Zagretdinova DT, Sergienko KS. Chemo brain: myth or clinical reality? Literature review and clinical case. *Neurological Bulletin*. 2024;56(4):426–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb635304>

Received: 20.08.2024

Accepted: 23.09.2024

Published online: 06.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb635304>

«Химик ми» синдромы: мифы әллә клиник чынбарлыкмы? Әдәбиятка күзәтү һәм клиник очрак

К.К. Яхин, Д.Т. Заһретдинова, К.С. Сергиенко

Казан дәүләт медицина университеты, Казан, Рәсәй

АННОТАЦИЯ

Күзәтүдә психиатриянең Россия сегменты өчен яңа булган психопатологик феномены тәкъдим ителә, ул химиотерапия узган онкологияле авыруларда барлыкка килә торган төрле когнитив һәм психопатологик тайпылышларны (галлюцинацияләр, саташулар, какшаган аң синдромнары) берләштерә – чит ил галимнәре хезмәтләрендә «chemobrain», «химик ми», «chemofog» («химик томан»), post-chemotherapy cognitive impairment — РССІ (химиотерапия белән бәйле когнитив тайпылышлар) исемнәре астында берләштереп бирелә. «Химик ми» синдромы химиотерапия препаратларының төрле группалары белән дәваланганнан соң үсә торган һәм баш миендә билгеле бер функциональ һәм морфологик үзгәрешләргә ия булган симптом комплексы булып тора. Әлеге мәкаләдә этиологиягә, патогенезга, клиник картина үзенчәлекләренә һәм «химиомозг» термины белән берләштерелгән тайпылышлар төркемен төзәтү ысулларына кагылышлы мәгълүматлар җыелды. Моннан тыш, «химик томан» феномены (цисплатин, доксорубицин, метотрексат, 5-фторурацил) үстерүгә еш этәрүче химиотерапевтик препаратлар каралды, шулай ук ачык когнитив тайпылышлар һәм аң буталу эпизоды белән «химик ми» синдромы үсешенә клиник очрагы тәкъдим ителде. Сигмовид эчәк карциномасы һәм метастазлар белән бәйле рәвештә химиотерапевтик дөвалау алган 74 яшьлек пациентканың чираттагы курсынан соң хәтерә кискен начарлану, үз-үзенә хезмәт күрсәтүдә һәм иреккә хәрәкәт итүдә бозылу күзәтелгән. 3 ел дәвалану вакытында пациентка химиотерапевтик препаратлардан «коктейль» алган, шулай ук берничә хирургик операция кичергән. Хәтерәндә кискен бозылу белән ул терапия бүлегенә мөрәҗғәгать итте, табибларны үзенә симптомнары белән апырашта калдырды. Төрле профильдәге табиб-белгечләр консультацияләреннән соң һәм алынган дөвалаудан соң пациенткада когнитив һәм хәрәкәт өлкәсендә уңай динамика күзәтелә. Күзәтүдә «химик ми» синдромы фармакотерапиясә өлкәсендә алга таба клиник тикшеренүләр кирәккә ассзыкланды.

Төп сүзләр: химик ми; химик томан; когнитив тайпылышлар; химиотерапия.

Өземтәләр ясау өчен:

Яхин К.К., Заһретдинова Д.Т., Сергиенко К.С. «Химик ми» синдромы: мифы яки клиник чынбарлыкмы? Әдәбиятка күзәтү һәм клиник очрак // Неврология хәбәрләре. 2024. Т. 56, № 4. 426–438 б. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb635304>

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности в мире, которые на 2020 г. унесли жизни почти 10 млн человек. Общемировая структура злокачественных новообразований (ЗНО) в зависимости от локализации процесса представлена следующим образом: рак молочной железы (2,26 млн случаев), рак лёгких (2,20 млн), рак толстой и прямой кишки (1,93 млн), рак предстательной железы (1,41 млн), рак кожи (1,20 млн) и рак желудка (1,09 млн) [1]. В Российской Федерации, по данным Министерства здравоохранения, онкологическими заболеваниями страдают 3,94 млн россиян. При этом ежегодно выявляют около 600 тыс. новых случаев ЗНО, а за 2021 г. умерли 278 тыс. пациентов с онкологическими заболеваниями [2].

В то же время на современном этапе развития медицины программы скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний повышают вероятность хорошего ответа на лечение, уменьшают тяжесть заболевания, позволяют использовать менее дорогостоящие методы терапии, увеличивают шансы на выживание и продолжительность жизни пациентов. Кроме того, достижения современной терапии онкологических пациентов привели к тому, что число выживших после рака (cancer survivor) неуклонно растёт. В мире средняя 5-летняя выживаемость при раке молочной железы увеличилась с 75% в когорте с 1975 по 1977 г. до 91% в когорте с 2008 по 2014 г. [3]. Согласно отчёту Американского онкологического сообщества, к 2026 г. число людей, переживших рак, в США превысит 20 млн человек, что почти в два раза больше, чем в 2012 г. [4, 5]. По состоянию на 2023 г. смертность населения России от ЗНО снизилась почти на 6% по сравнению с 2018 г. [2]. Это повысило интерес к оценке связанного со здоровьем качества жизни этой группы пациентов, а также к психосоциальным последствиям, связанным с раком и его лечением.

В обзоре осуществлён сбор данных, которые оценивают изменения в когнитивных функциях и мозге после химиотерапии. И хотя негативные когнитивные последствия после локальной терапии, в частности краниального облучения (лучевой терапии), давно оценены, более чем у 60% пациентов, получавших системную химиотерапию, также развиваются когнитивные нарушения, значительно ухудшающие повседневную жизнь, работоспособность и социальные взаимоотношения, а отдалённые последствия могут проявляться на протяжении многих лет после прекращения терапии [6].

ПОНЯТИЕ «ХИМИЧЕСКОГО МОЗГА»

Упоминания о когнитивных изменениях, связанных с химиотерапией, встречаются с 1978 г., когда были высказаны опасения по поводу её влияния на эмоциональный

и когнитивный статус онкологических больных [7]. Однако заслуженного научного внимания данной теме не уделялось до середины 90-х гг. прошлого века [8]. Комплекс патологических явлений у пациентов, прошедших химиотерапевтическое лечение, включает в себя расстройства когнитивных функций — от минимальных нарушений кратковременной памяти и скорости реакции до изменения состояния сознания, в зарубежной литературе их объединяют под названиями «chemobrain» («химиомозг»), «chemofog» («химический туман») [9], «post-chemotherapy cognitive impairment» — PCCI (когнитивные нарушения, связанные с химиотерапией) [10]. В русскоязычной литературе термины «chemobrain» и «chemofog» применяют относительно редко, чаще используют такие понятия, как «постхимиотерапевтическая нейротоксичность» [11] или «постхимиотерапевтическая энцефалопатия» [12], а также «токсическая энцефалопатия» [13] в контексте неврологических осложнений. Несмотря на то что симптомокомплекс химиомозга во многом представлен расстройствами различных сфер психической деятельности, точку зрения русскоязычного психиатрического сообщества по поводу данной проблемы мы не обнаружили.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Большинство методов лечения онкологических заболеваний, включая традиционную химиотерапию, связаны с тяжёлыми, иногда длительными и необратимыми побочными эффектами. В процессе и после завершения лечения различными противоопухолевыми средствами пациенты часто отмечают изменение психического состояния. Другие методы лечения, включая гормональную и таргетную терапию, также могут способствовать когнитивным нарушениям [14]. В таких случаях чаще всего отмечают жалобы на усталость, эмоциональную лабильность, снижение настроения, тревожность, ухудшение памяти (вплоть до небольших провалов), трудности в концентрации внимания, а также периоды дезориентации во времени и пространстве [12]. Помимо этого, когнитивные нарушения характеризуются трудностями при запоминании, подборе термина, обработке информации, выполнении многозадачных дел. Страдают критическое и стратегическое мышление, креативность, усвоение новой информации и установление связей между предметами и явлениями. Обращает на себя внимание, что тяжесть дефицита значительно различается от личного опыта и отношения к своему состоянию [15]. В целом число пациентов, столкнувшихся с «химическим мозгом» после химиотерапии, по разным оценкам, доходит до 15–30% случаев. Из них до 75% пациентов сталкиваются с симптомами во время прохождения курса лечения, а 35% сообщают о поведенческих и когнитивных симптомах лишь после его окончания [16]. Большинство пациентов сообщали, что начинали химиотерапию, не подозревая о «химическом мозге»

как о потенциальном побочном эффекте лечения. Эта первоначальная неосведомленность часто приводила к шоку и панике, многие упомянули об открытии «химического мозга» почти случайно. Отсутствие принятой концепции синдрома «химического мозга» препятствовало адаптации многих пациентов, нарушения часто приходится скрывать от окружающих, что приводит к тому, что проблема и тревога, связанная с ней, становятся сугубо личными, ограничивая пациентов в поиске поддержки. Первоначальная тревога через 2–6 лет после лечения сменяется разочарованием и смирением с дальнейшим уменьшением надежд на возвращение к состоянию до химиотерапии. Некоторые исследования показали, что когнитивный дефицит сохраняется в течение 10 лет после лечения, тогда как другие обнаружили значительное улучшение через 3 года [15].

ЭТИОЛОГИЯ И МОДЕЛИ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ

Когнитивные нарушения, связанные с химиотерапией, развиваются посредством нескольких потенциальных механизмов, включая повреждение гематоэнцефалического барьера, усиление оксидативного стресса и воспаления в головном мозге, нарушение нейрогенеза, каждый из которых приводит к дисфункции нейронов [17]. Предполагаются и другие потенциальные механизмы, включая ингибирование нейрогенеза гиппокампа и прямое повреждение нейронов, а также активацию вторичных глиальных клеток (микроглии и астроцитов), выработку провоспалительных цитокинов и дефекты клеток, продуцирующих миелин (линия олигодендроцитов) [18]. Интересной представляется модель нарушений в дефолт-системе головного мозга (default mode network) как потенциального биомаркера повреждений, связанных с химиотерапией. Считается, что данная система отвечает за такие процессы, как имплицитное научение, автобиографическая память, прогнозирование, анализ происходящего в данный момент, творчество и саморефлексия. Снижением уровня активности дефолт-системы и объясняются когнитивные нарушения у данной группы пациентов [19]. Изменения в активности мозга (сигналов, мозгового кровотока) наблюдались при раке во всех функциональных сетях, включая префронтальную, теменную, затылочную, височную и мозжечковую области. Помимо изменений в активности головного мозга, у пациентов с онкологией методами нейровизуализации выявляют снижение плотности серого вещества в лобной, теменной и височной областях, а данные диффузионно-взвешенной МРТ позволили предположить снижение целостности белого вещества, затрагивающее верхний продольный пучок, мозолистое тело, большие шипцы и корону, а также изменение структурных связей во всей сети мозга [20]. В одном из исследований продемонстрированы доказательства резкого уменьшения толщины коры головного мозга, наряду с ускорением прогнозируемого возраста мозга, с момента до начала лечения

и через 1 мес. после химиотерапии у пациентов с раком молочной железы по сравнению с контрольной группой. Эти результаты позволяют говорить о том, что ускоренное старение является одним из основных механизмов «химического мозга». Эти результаты особенно важны, так как увеличение возраста мозга связано с повышенным риском развития болезни Альцгеймера у лиц с лёгкими когнитивными нарушениями. Примечательно, что у выживших после рака, у которых был диагностирован «химический мозг», имеется тенденция к обратной корреляции симптомов со временем после лечения, что позволяет предположить, что происходит некоторое выздоровление. Тем не менее дефициты могут быть обнаружены в течение 10 лет после лечения, что позволяет предположить постоянный когнитивный дефицит у части из них [21].

ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА «ХИМИЧЕСКОГО МОЗГА»

Остановимся на препаратах, наиболее часто используемых в протоколах лечения ЗНО, часть из которых применяли в качестве химиотерапевтического лечения у нашей пациентки, описание клинического случая которой будет представленного ниже.

Цисплатин (представитель — оксалиплатин) — широко используемый химиотерапевтический препарат. Длительное лечение приводит к дисфункции митохондрий нейронов, что отражается на когнитивных функциях пациентов. Множественные нейродегенеративные заболевания, включая болезни Паркинсона, Альцгеймера и когнитивные нарушения, вызванные химиотерапией, связаны с дисфункцией митохондрий нейронов [22–28]. Цисплатин проникает через гематоэнцефалический барьер на уровнях, достаточных для того, чтобы вызвать повреждение нейронов гиппокампа и нейрональных стволовых клеток [29]. Астроциты могут реагировать на сигнал помощи от повреждённых нейронов, что приводит к переносу митохондрий к ним. Возникает парадокс: если астроцитарный митохондриальный перенос приводит к нейрональному восстановлению, то почему пациенты, проходящие химиотерапию, всё ещё испытывают нейротоксичность, приводящую к когнитивным нарушениям? Одним из ответов может быть тот факт, что восстановительная способность астроцитов уже недостаточна при длительном лечении пациентов, что характерно для химиотерапии цисплатином [30]. Действительно, риск развития «химического мозга» увеличивается с продолжительностью лечения [31–34]. Так, воздействие на мышей одного курса лечения цисплатином не вызывает когнитивного дефицита, тогда как два курса лечения вызвали значительное снижение производительности в тестах когнитивных функций.

Применение доксорубицина при лечении различных типов рака [35] связано со снижением долгосрочной

потенциации гиппокампа, увеличением перекисного окисления липидов и апоптозом [36]. Более того, несмотря на низкую способность доксорубина проходить гематоэнцефалический барьер, было показано, что даже его краткосрочное применение отрицательно сказывается на пролиферации клеток гиппокампа [37]. Кроме того, сообщалось, что комбинация доксорубина и цисплатина ухудшает когнитивную функцию за счёт увеличения фосфорилирования белков киназы 1/2, регулируемых внеклеточными сигналами (Erk1/2), а также способствует воспалению [38], продукции активных форм кислорода и дальнейшему оксидативному стрессу [39].

Основным механизмом действия 5-фторурацила (5-ФУ, представитель — капецитабин) является ингибирование синтеза тимидина и блокирование репликации ДНК; 5-ФУ способен диффундировать через гематоэнцефалический барьер и напрямую влиять на митотическую активность в головном мозге. Это один из наиболее распространённых химиотерапевтических препаратов, обладающих длительной нейрогенной токсичностью. Ранние исследования показали, что три системных введения 5-ФУ (40 мг/кг) в течение пяти дней нарушали долгосрочную выживаемость взрослых нейронов на срок до шести месяцев после лечения 5-ФУ у молодых взрослых мышей. Это говорит о том, что подавление скорости пролиферации клеток гиппокампа может не проявляться сразу после лечения 5-ФУ, в то время как долгосрочная выживаемость нейронов ухудшается [40].

Метотрексат — ингибитор дигидрофолат-редуктазы, используемый для лечения лейкозов, лимфом, хориокарциномы, рака молочной железы, лёгких и других ЗНО [41]. Было обнаружено, что метотрексат вызывает истощение клеточного потенциала олигодендроцитов в белом веществе человека и мыши, приводя к активации микроглии [42]. Активированная микроглия вызывает состояние нейротоксической реактивности в астроцитах и нарушает динамику олигодендроглиальных линий и пластичность миелина, что в конечном итоге приводит к нарушению миелинизации и когнитивным нарушениям. Основным отсроченным осложнением терапии метотрексатом является лейкоэнцефалопатия [43]. Хотя этот синдром может быть вызван только интратекальным или высокодозным системным метотрексатом, он усугубляется радиотерапией, особенно если её назначают до или во время лечения метотрексатом. Симптомы развития когнитивных нарушений появляются через месяцы или годы после лечения препаратом. Клиническая картина варьирует от лёгких когнитивных нарушений до тяжёлой прогрессирующей деменции [44]. Со временем состояние многих пациентов стабилизируется или улучшается после прекращения приёма метотрексата, однако у некоторых пациентов течение заболевания может прогрессировать и приводить к смерти [45]. Такое разнообразное течение с вариантами повышенной нейротоксичности может быть объяснено генетическим полиморфизмом — особенностями метаболизма

метионина, необходимого для миелинизации у конкретного пациента [44].

Одним из основных проявлений нейротоксичности паклитаксела является феномен стресса эндоплазматического ретикулума [46]. Нейротоксичность характеризуется преимущественно симметричной сенсорной аксональной нейропатией, затрагивающей как крупные, так и мелкие нервные волокна. Симптомы обычно развиваются через 1–3 недели после начала лечения [47].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ «ХИМИЧЕСКОГО МОЗГА»

Неточные критерии диагностики и не до конца изученные гетерогенные молекулярные механизмы альтерации мозга препятствуют эффективному исследованию мер профилактики и лечения «химического мозга». Типичный пациент во время химиотерапии получает «коктейль» из лекарств. В этом случае молекулярные механизмы «химического мозга» будут представлять собой комбинацию целевых и нецелевых эффектов каждого препарата и синергических эффектов [48].

Маркеры воспаления, обнаруживаемые у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией, характеризующиеся когнитивными нарушениями, послужили выдвиганием воспалительной гипотезы и попытками применения в лечении аспирина. Ранее сообщалось, что противовоспалительный препарат аспирин предотвращает вызванные опухолью когнитивные нарушения на мышиной модели метастатического рака молочной железы без химиотерапии [49], однако подобное исследование на мышах, подвергнутых курсу лечения паклитакселом, показало отсутствие эффективности аспирина для предотвращения или лечения когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией [50].

Несколько эпидемиологических исследований и исследование «случай-контроль» показали, что пациенты с диабетом, получающие метформин, могут иметь риск развития рака ниже по сравнению с теми, кто использует другие сахароснижающие препараты. Причины этого явления остаются неясными, а результаты требуют подтверждения в контролируемых исследованиях [51]. Своё отражение данное исследование нашло в работе по изучению влияния метформина на мышей с нарушениями памяти, вызванными доксорубином, где также не было отмечено улучшения [52].

Перспективно исследование микробиоты пациентов с раком, что представляет собой новую область, которая постепенно выходит на первый план клинических исследований в области онкологии с разных точек зрения [53]. Недавний микробиологический анализ более 1500 образцов опухолей и прилегающих здоровых тканей рака

молочной железы, лёгких, яичников, поджелудочной железы, меланомы, костей и мозга выявил внутриклеточные бактерии как в раковых, так и в иммунных клетках. Важно отметить, что каждый тип опухоли характеризовался различным составом внутриопухолевой микробиоты [54]. Всё больше данных, полученных на животных моделях и в клинических исследованиях, подчёркивают значительное влияние микробиоты кишечника на эффективность терапии рака, касающейся, главным образом, иммунотерапевтических и химиотерапевтических методов лечения. Восстановление микробиоты пробиотиками и пребиотиками или трансплантацией фекальной микробиоты может представлять собой новое направление в лечении людей, переживших рак [55].

Флувоксамин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, широко применяемый в клинической практике в качестве антидепрессанта, влияет на депрессивные симптомы, возникающие вследствие дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами [56], помимо этого, облегчает стресс-реакцию эндоплазматического ретикулума *in vitro* и в экспериментах на животных. В частности, флувоксамин смягчает нейротоксичность, вызванную паклитакселом, частично за счёт индукции Sig-1R на клеточных моделях, и уменьшает размер инфаркта у мышей после фокальной церебральной ишемии [57].

В целом показывается противовоспалительное действие антидепрессантов-ингибиторов МАО [58], доказательства ингибирования противовоспалительных цитокинов и лимфоцитов. Таким образом, антидепрессанты могут оказывать благотворное влияние на вызванное химиотерапией воспаление и когнитивные нарушения посредством восстановления баланса цитокинов. Кроме того, свойство некоторых антидепрессантов в виде прокогнитивного эффекта оправдывает их применение при «химическом мозге» [59].

Литий — препарат, который десятилетиями использовали при психических расстройствах, но недавно появились доказательства того, что он может оказывать нейропротекторное действие и связан с меньшими когнитивными потерями в различных моделях черепно-мозговых травм, в том числе после краниального облучения [60, 61]. Облучение всего мозга мышей снижало пролиферацию нейронов в субгранулярной зоне зубчатой извилины, что приводит к долгосрочному снижению нейрогенеза [62]. Было обнаружено, что литий защищает облучённые нейроны гиппокампа у мышей от апоптоза, что улучшает функцию обучения и памяти [61].

Набирающая в настоящее время популярность фитотерапия, несмотря на большие успехи в создании синтетических лекарств, находит своё отражение и в исследовательских работах. R.H. Mohamed и соавт. обнаружили, что эпикатехин, полифенольная молекула из зелёного чая, обладает выраженным нейропротекторным действием перед инъекцией доксорубицина, а затем в течение ещё двух недель — с доксорубицином [63]. Подобный

нейропротекторный эффект был продемонстрирован у мякоти плодов манго индийского, корневища куркумы длинной, центеллы азиатской [64]. Ресвератрол, нефлавоноидный полифенол, естественным образом присутствующий в различных видах растений, включая виноград, арахис, ягоды, а также в красном вине, проявляет противораковую активность в отношении широкого спектра видов рака (рака простаты, кожи, печени, яичников и лёгких). Исследование *in vivo* показало, что пероральное введение ресвератрола в течение трёх недель, начиная за неделю до лечения доцетакселом, адриамицином, циклофосфамидом, улучшало когнитивные нарушения, вызванные данными препаратами у мышей [65]. В поисках потенциального фитохимического средства для лечения «химического мозга» изучались активно используемые при когнитивных нарушениях при деменциях донепезил, ривастигмин, ингибитор ацетилхолинэстеразы [66]. Терапия доксорубицином в сочетании с донепезилом полностью восстановила когнитивные функции, ослабив патологические влияния, вызванные доксорубицином, без ухудшения цитостатической эффективности [67]. Сочетанное применение доксорубицина с галантамином приводило лишь к улучшению показателей памяти у мышей [68].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 74 лет, имеет высшее образование. В 2018 г. у неё впервые выявлена карцинома сигмовидной кишки, после чего была проведена резекция сигмовидной кишки, однако, несмотря на хирургическое вмешательство, отмечалось прогрессирование с метастазами в левое лёгкое. В 2020 г. проведена резекция левого лёгкого, после чего назначено 6 курсов паллиативной химиотерапии (ПХТ) по схеме XELOX (капецитабин и оксалиплатин). В январе 2022 г. — операция по резекции метастазов в печени, дополнительные 4 курса ПХТ по схеме XELIRI (капецитабин с иринотеканом). В мае 2022 г. на фоне 3-го курса ПХТ клинических данных о прогрессировании основного и сопутствующих заболеваний выявлено не было. Однако в декабре 2022 г. отмечалась отрицательная динамика в лёгких и печени. С января по февраль 2023 г. были проведены 2 курса иммунологической терапии моноклональными антителами ниволумабом с положительной динамикой. В июне 2023 г. — старт 4-й линии терапии ПХТ (иринотекан и цетуксимаб). Заключительный диагноз: карцинома сигмовидной кишки (pT4aN0M0; стадия 2b, подлежащая специальному (радикальному) лечению), прогрессирование, метастазы в лёгкие, в печень. Сопутствующие диагнозы: сахарный диабет II типа в стадии субкомпенсации, гипертоническая болезнь II степени, риск 4, хроническая сердечная недостаточность IIA, ФК-2, системный атеросклероз. Суммарно за время лечения проведено 11 курсов химиотерапии с двумя иммунологическими.

После очередного курса химиотерапии в августе 2023 г. у пациентки отмечены резкое ухудшение памяти,

нарушения в самообслуживании и свободном передвижении. С данными жалобами она обратилась в терапевтическое отделение. По результатам МРТ головного мозга картина умеренно выраженной наружной заместительной гидроцефалии. Атрофические изменения вещества головного мозга (кортикальная атрофия). Психическое состояние на момент осмотра: пациентка растеряна, озирается по сторонам, отвечает односложно на некоторые вопросы (например, «Как вас зовут?»), медлительна. дезориентирована во времени и месте. Нарушена координация движений, после усаживания с помощью врачей некоторое время находилась в сидячем положении, но через несколько минут попросилась лечь в постель. Тонус мышц ослаблен. Заключение: синдром «химического мозга» с выраженными когнитивными нарушениями и эпизодом спутанности сознания. Рекомендовано следующее лечение: раствор диметилкобутилфосфонилдиметилата (2 г в/в), мемантин гидрохлорид (10 мг/сут), флувоксамин (100 мг/сут), раствор этилметилгидроксипиридина сукцината (10 мл в/в на 200 мл раствора 0,9% NaCl). После нескольких инъекций диметилкобутилфосфонилдиметилата, а затем этилметилгидроксипиридина сукцината ночью спала. Утром проснулась, появился продуктивный контакт и восстановилась ориентация во времени и пространстве. Целенаправленные движения не восстановились. Рассказала, что вчера вечером (до назначенной терапии) ей казалось, что она находится в Израиле, узнала врача, но не могла понять, зачем он здесь и что делает. В течение следующих четырёх недель отмечалась положительная динамика как в когнитивной сфере, так и двигательной функции верхних и нижних конечностей.

Представленный клинический случай показывает, насколько долгим может быть путь данных пациентов. За 3 года пациентка получила «коктейль» из химиотерапевтических препаратов, а также перенесла несколько хирургических операций. С остро возникшими нарушениями памяти она обратилась в терапевтическое отделение, озадачив своими симптомами врачей. Обращает на себя внимание и соматическая отягощённость данного случая. Несмотря на различие во взгляде на «химический мозг» со стороны психиатров, делающих упор на когнитивные нарушения при данном состоянии, и неврологов, рассматривающих преимущественно сопутствующие двигательные нарушения, нашей пациентке после двух консультаций врачей-специалистов этих профилей было назначено практически одинаковое лечение, что подчёркивает важность

мультидисциплинарного подхода. Удивительным для нас стал и быстрый выход пациентки из когнитивного снижения, ведь назначенные ей off-label препараты (флувоксамин, раствор диметилкобутилфосфонилдиметилата) не имеют показаний к лечению синдрома «химического мозга», что требует дальнейшего экспериментально-клинического исследования. Как показывает обзор, в мире нет единого подхода к лечению химиомозга. Однако быстрое когнитивное восстановление сопровождалось довольно длительным и непростым процессом возвращения к прежнему уровню двигательной активности, чего не было описано ранее у данной группы пациентов, именно на это хотелось бы обратить внимание специалистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. К.К. Яхин — консультирование пациентки и назначение лечения, оценка состояния пациентки в динамике, написание текста, обзор литературы; Д.Т. Загреддинова, К.С. Сергиенко — анализ клинического случая, обзор литературы, написание текста.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that there are no potential conflicts of interest that require disclosure in this article.

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution in the preparation of the article, as well as read and approved the final version before its publication). K.K. Yakhin — consulted the patient and prescribed treatment, assessed the patient's condition over time, literature review, writing the main part of the text; D.T. Zagredinova, K.S. Sergienko — case analysis, literature review, writing the main part of the text.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global cancer observatory: cancer today. Cancer today Gco. Iarc. Who. Int. 2020. Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/today/en> Дата обращения: 22.08.2024.
2. Онкология в России. Режим доступа: <https://techno.st/problems/oncology> Дата обращения: 22.08.2024.

3. de Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis // Lancet Glob Health. 2020. Vol. 8, N 2. P. e180–e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7

4. Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C., et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 // *CA Cancer J Clin.* 2016. Vol. 66, N 4. P. 271–289. doi: 10.3322/caac.21349
5. Rowland J.H., Kent E.E., Forsythe L.P., et al. Cancer survivorship research in Europe and the United States: Where have we been, where are we going, and what can we learn from each other? // *Cancer.* 2013. Vol. 119, Suppl 11(0 11). P. 2094–2108. doi: 10.1002/cncr.28060
6. Gutmann D.H. Clearing the Fog surrounding Chemobrain // *Cell.* 2019. Vol. 176, N 1–2. P. 2–4. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.027
7. Levine P.M., Silberfarb P.M., Lipowski Z.J. Mental disorders in cancer patients: a study of 100 psychiatric referrals // *Cancer.* 1978. Vol. 42, N 3. P. 1385–1391. doi: 10.1002/1097-0142(197809)42:3<1385::aid-cncr2820420349>3.0.co;2-0
8. Ahles T.A. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities // *Psychooncology.* 2012. Vol. 21, N 11. P. 1141–1148. doi: 10.1002/pon.3196
9. Argyriou A.A., Assimakopoulos K., Ionomou G., et al. Either called "chemobrain" or "chemofog," the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real // *J Pain Symptom Manage.* 2011. Vol. 41, N 1. P. 126–139. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021
10. Lange M., Joly F., Vardy J., et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors // *Ann Oncol.* 2019. Vol. 30, N 12. P. 1925–1940. doi: 10.1093/annonc/mdz410
11. Выхованец Н.Ю., Алёшешкин П.А., Томаш Л.А., и др. Ранние и отдалённые неврологические осложнения химиотерапии в онкологии (обзор литературы) // *Злокачественные опухоли.* 2022. Т. 12, № 4. P. 41–49. EDN: JIYRGG doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-41-49
12. Холодова Н.Б., Сотников В.М., Добровольская Н.Ю., Понкратова Ю.А. Особенности проявления энцефалопатии, возникшей после химиотерапии онкологических заболеваний // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014. Т. 114, № 12. P. 84–88. EDN: TIWRTT doi: 10.17116/jnevro201411412184-88
13. Иозефи Д.Я., Винидченко М.А., Демченко Н.С. Проблема токсической энцефалопатии, ассоциированной с химиотерапией у онкологических больных, обзор возможностей магнитно-резонансной визуализации и нейроонкологического мониторинга // *Главный врач Юга России.* 2017. № 3. С. 43–47. EDN: YZBIQZ
14. Lange M., Joly F., Vardy J., et al. Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors // *Ann Oncol.* 2019. Vol. 30, N 12. P. 1925–1940. doi: 10.1093/annonc/mdz410
15. Henderson F.M., Cross A.J., Baraniak A.R. 'A new normal with chemobrain': Experiences of the impact of chemotherapy-related cognitive deficits in long-term breast cancer survivors // *Health Psychol Open.* 2019. Vol. 6, N 1. P. 2055102919832234. doi: 10.1177/2055102919832234
16. Janelsins M.C., Kesler S.R., Ahles T.A., Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment // *Int Rev Psychiatry.* 2014. Vol. 26, N 1. P. 102–113. doi: 10.3109/09540261.2013.864260
17. Fernandez H.R., Varma A., Flowers S.A., Rebeck G.W. Cancer chemotherapy related cognitive impairment and the impact of the Alzheimer's disease risk factor APOE // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12, N 12. P. 3842. doi: 10.3390/cancers12123842
18. Murillo L.C., Sutachan J.J., Albarracín S.L. An update on neurobiological mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) // *Toxicol Rep.* 2023. Vol. 10. P. 544–553. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.04.015
19. Kesler S.R. Default mode network as a potential biomarker of chemotherapy-related brain injury // *Neurobiol Aging.* 2014. Vol. 35, Suppl 2. P. S11–S19. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.036
20. Li M., Caeyenberghs K. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced changes in brain and cognitive functioning: A systematic review // *Neurosci Biobehav Rev.* 2018. Vol. 92. P. 304–317. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.019
21. Henneghan A., Rao V., Harrison R.A., et al. Cortical brain age from pre-treatment to post-chemotherapy in patients with breast cancer // *Neurotox Res.* 2020. Vol. 37, N 4. P. 788–799. doi: 10.1007/s12640-019-00158-z
22. Burté F., Carelli V., Chinnery P.F., Yu-Wai-Man P. Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders // *Nat Rev Neurol.* 2015. Vol. 11, N 1. P. 11–24. doi: 10.1038/nrneurol.2014.228
23. Chiu G.S., Maj M.A., Rizvi S., et al. Pifithrin-m prevents cisplatin-induced chemobrain by preserving neuronal mitochondrial function // *Cancer Res.* 2017. Vol. 77, N 3. P. 742–752. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1817
24. Devine M.J., Kittler J.T. Mitochondria at the neuronal presynapse in health and disease // *Nat Rev Neurosci.* 2018. Vol. 19, N 2. P. 63–80. doi: 10.1038/nrn.2017.170
25. Ren X., Keeney J.T.R., Miriyala S., et al. The triangle of death of neurons: oxidative damage, mitochondrial dysfunction, and loss of choline-containing biomolecules in brains of mice treated with doxorubicin. Advanced insights into mechanisms of chemotherapy induced cognitive impairment ('chemobrain') involving TNF- α // *Free Radic Biol Med.* 2019. Vol. 134. P. 1–8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.029
26. Ma J., Huo X.J., Jarpe M.B., et al. Pharmacological inhibition of HDAC6 reverses cognitive impairment and tau pathology as a result of cisplatin treatment // *Acta Neuropathol Commun.* 2018. Vol. 6, N 1. P. 103. doi: 10.1186/s40478-018-0604-3
27. Shiriha O.S., Song M., Dorn G.W. 2nd. How mitochondrial dynamism orchestrates mitophagy // *Circ Res.* 2015. Vol. 116, N 11. P. 1835–1849. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306374
28. Mattson M.P., Gleichmann M., Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders // *Neuron.* 2018. Vol. 60, N 5. P. 748–766. doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.010
29. Andres A.L., Gong X., Di K., Bota D.A. Low-doses of cisplatin injure hippocampal synapses: a mechanism for 'chemo' brain? // *Exp Neurol.* 2014. Vol. 255. P. 137–144. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.02.020
30. English K., Shepherd A., Uzor N.E., et al. Astrocytes rescue neuronal health after cisplatin treatment through mitochondrial transfer // *Acta Neuropathol Commun.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 36. doi: 10.1186/s40478-020-00897-7
31. Wang X.M., Walitt B., Saligan L., et al. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy // *Cytokine.* 2015. Vol. 72, N 1. P. 86–96. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.006
32. Gutmann D.H. Clearing the Fog surrounding Chemobrain // *Cell.* 2019. Vol. 176, N 1–2. P. 2–4. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.027
33. Asher A. Cognitive dysfunction among cancer survivors // *Am J Phys Med Rehabil.* 2011. Vol. 90, N 5, Suppl 1. P. S16–S26. doi: 10.1097/PHM.0b013e31820be463
34. Jiang T., Cadenas E. Astrocytic metabolic and inflammatory changes as a function of age // *Aging Cell.* 2014. Vol. 13, N 6. P. 1059–1067. doi: 10.1111/ace.12268
35. Thorn C.F., Oshiro C., Marsh S., et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects // *Pharmacogenetics Genom.* 2011. Vol. 21, N 7. P. 440–446. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ffb56

36. Alhowail A.H., Bloemer J., Majrashi M., et al. Doxorubicin-induced neurotoxicity is associated with acute alterations in synaptic plasticity, apoptosis, and lipid peroxidation // *Toxicol. Mech. Methods*. 2019. Vol. 29, N 6. P. 457–466. doi: 10.1080/15376516.2019.1600086
37. Christie L.-A., Acharya M.M., Parihar V.K., et al. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy // *Clin Cancer Res*. 2012. Vol. 18, N 7. P. 1954–1965. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2000
38. Salas-Ramirez K.Y., Bagnall C., Frias L., et al. Doxorubicin and cyclophosphamide induce cognitive dysfunction and activate the ERK and AKT signaling pathways // *Behav Brain Res*. 2015. Vol. 292. P. 133–141. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.028
39. Gaman A., Uzoni A., Popa-Wagner A., et al. The role of oxidative stress in etiopathogenesis of chemotherapy induced cognitive impairment (CICI) — “Chemobrain” // *Aging Dis*. 2016. Vol. 7, N 3. P. 307–317. doi: 10.14336/AD.2015.1022
40. Sekeres M.J., Bradley-Garcia M., Martinez-Canabal A., Winocur G. Chemotherapy-induced cognitive impairment and hippocampal neurogenesis: a review of physiological mechanisms and interventions // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 23. P. 12697. doi: 10.3390/ijms222312697
41. Fukuda Y., Li Y., Segal R.A. A mechanistic understanding of axon degeneration in chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Front Neurosci*. 2017. Vol. 11. P. 481. doi: 10.3389/fnins.2017.00481
42. Gibson E.M., Nagaraja S., Ocampo A., et al. Methotrexate chemotherapy induces persistent tri-glial dysregulation that underlies chemotherapy-related cognitive impairment // *Cell*. 2019. Vol. 176, N 1–2. P. 43–55.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.049
43. Звонков Е.Е., Королёва Д.А., Габеева Н.Г., и др. Высокоточная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS2015 // *Гематология и трансфузиология*. 2019. Т. 64, № 4. С. 447–461. EDN: ZANTQB doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461
44. Пензин О. В., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии // *Вестник новых медицинских технологий*. 2019. Т. 26, № 1. С. 112–118. EDN: ZALHUT doi: 10.24411/1609-2163-2019-16061
45. Мещерякова А. В., Зоркин Е.К. Поражение периферической нервной системы в структуре постхимиотерапевтических осложнений. Обзор литературы // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2017. № 9. С. 35–40. EDN: ZHZKZR
46. Tanimukai H., Kudo T. Fluvoxamine alleviates paclitaxel-induced neurotoxicity // *Biochem Biophys Res*. 2015. Vol. 4. P. 202–206. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.09.014
47. De Man F.M., Goey A.K.L., van Schaik R.H.N., et al. Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics // *Clin Pharmacokinet*. 2018. Vol. 57, N 10. P. 1229–1254. doi: 10.1007/s40262-018-0644-7
48. Nguyen L.D., Ehrlich B.E. Cellular mechanisms and treatments for chemobrain: insight from aging and neurodegenerative diseases // *EMBO Mol Med*. 2020. Vol. 12, N 6. P. e12075. doi: 10.15252/emmm.202012075
49. Walker A.K., Chang A., Ziegler A.I., et al. Low dose aspirin blocks breast cancer-induced cognitive impairment in mice // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 12. P. e0208593. doi: 10.1371/journal.pone.0208593
50. Chang A., Chung N.C., Lawther A.J., et al. The anti-inflammatory drug aspirin does not protect against chemotherapy-induced memory impairment by paclitaxel in mice // *Front Oncol*. 2020. Vol. 10. P. 564965. doi: 10.3389/fonc.2020.564965
51. Chong C.R., Chabner B.A. Mysterious metformin // *Oncologist*. 2009. Vol. 14, N 12. P. 1178–1181. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0286
52. Alharbi I., Alharbi H., Almogbel Y., et al. Effect of metformin on doxorubicin-induced memory dysfunction // *Brain Sci*. 2020. Vol. 10, N 3. P. 152. doi: 10.3390/brainsci10030152
53. Xavier J.B., Young V.B., Skufca J., et al. The cancer microbiome: distinguishing direct and indirect effects requires a systemic view // *Trends Cancer*. 2020. Vol. 6, N 3. P. 192–204. doi: 10.1016/j.trecan.2020.01.004
54. Nejman D., Livyatan I., Fuks G., et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria // *Science*. 2020. Vol. 368, N 6494. P. 973–980. doi: 10.1126/science.aay9189
55. Ciernikova S., Mego M., Chovanec M. Exploring the potential role of the gut microbiome in chemotherapy-induced neurocognitive disorders and cardiovascular toxicity // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, N 4. P. 782. doi: 10.3390/cancers13040782
56. Das A., Ranadive N., Kinra M., et al. An overview on chemotherapy-induced cognitive impairment and potential role of antidepressants // *Curr Neuropharmacol*. 2020. Vol. 18, N 9. P. 838–851. doi: 10.2174/1570159X18666200221113842
57. Omi T., Tanimukai H., Kanayama D., et al. Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of Sigma-1 receptor // *Cell Death Dis*. 2014. Vol. 5, N 7. P. e1332. doi: 10.1038/cddis.2014.301
58. Wood L.J., Nail L.M., Perrin N.A., et al. The cancer chemotherapy drug etoposide (VP-16) induces proinflammatory cytokine production and sickness behavior-like symptoms in a mouse model of cancer chemotherapy-related symptoms // *Biol Res Nurs*. 2006. Vol. 8, N 2. P. 157–169. doi: 10.1177/1099800406290932
59. Walker F.R. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? // *Neuropharmacology*. 2013. Vol. 67. P. 304–317. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.10.002
60. Rowe M.K., Chuang D.M. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications // *Expert Rev Mol Med*. 2004. Vol. 6, N 21. P. 1–18. doi: 10.1017/S1462399404008385
61. Yazlovitskaya E.M., Edwards E., Thotala D., et al. Lithium treatment prevents neurocognitive deficit resulting from cranial irradiation // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66, N 23. P. 11179–11186. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2740
62. Rola R., Raber J., Rizk A., et al. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice // *Exp Neurol*. 2004. Vol. 188, N 2. P. 316–330. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.05.005
63. Mohamed R.H., Karam R.A., Amer M.G. Epicatechin attenuates doxorubicin-induced brain toxicity: critical role of TNF- α , iNOS and NF- κ B // *Brain Res Bull*. 2011. Vol. 86, N 1–2. P. 22–28. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.07.001
64. John J., Kinra M., Ranadive N., et al. Neuroprotective effect of Mulmina Mango against chemotherapy-induced cognitive decline in mouse model of mammary carcinoma // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 3072. doi: 10.1038/s41598-022-06862-9
65. Jaiswara P.K., Shukla S.K. Chemotherapy-mediated neuronal aberration // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. Vol. 16, N 8. P. 1165. doi: 10.3390/ph16081165

66. Howes M.J., Perry E. The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia // *Drugs Aging*. 2011. Vol. 28, N 6. P. 439–468. doi: 10.2165/11591310-000000000-00000
67. Ongnok B., Khuanjing T., Chunchai T., et al. Donepezil protects against doxorubicin-induced chemobrain in rats via attenuation of inflammation and oxidative stress without interfering with doxorubicin

efficacy // *Neurotherapeutics*. 2023. Vol. 20, N 2. P. 602–603. doi: 10.1007/s13311-023-01347-7

68. Alsikhan R.S., Aldubayan M.A., Almami I.S., Alhowail A.H. Protective effect of galantamine against doxorubicin-induced neurotoxicity // *Brain Sci*. 2023. Vol. 13, N 6. P. 971. doi: 10.3390/brainsci13060971

REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today. Cancer today Gco. Iarc. Who. Int. 2020. [cited 2024 Aug 22]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en>
2. Oncology in Russia. [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://tochno.st/problems/oncology>
3. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180–e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
4. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271–289. doi: 10.3322/caac.21349
5. Rowland JH, Kent EE, Forsythe LP, et al. Cancer survivorship research in Europe and the United States: Where have we been, where are we going, and what can we learn from each other? *Cancer*. 2013;119 Suppl 11(0 11):2094–2108. doi: 10.1002/cncr.28060
6. Gutmann DH. Clearing the Fog surrounding Chemobrain. *Cell*. 2019;176(1–2):2–4. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.027
7. Levine PM, Silberfarb PM, Lipowski ZJ. Mental disorders in cancer patients: a study of 100 psychiatric referrals. *Cancer*. 1978;42(3):1385–1391. doi: 10.1002/1097-0142(197809)42:3<1385::aid-cncr2820420349>3.0.co;2-0
8. Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology*. 2012;21(11):1141–1148. doi: 10.1002/pon.3196
9. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, et al. Either called "chemobrain" or "chemofog," the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(1):126–139. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021
10. Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1925–1940. doi: 10.1093/annonc/mdz410
11. Vykhovanets NYu, Aleshechkin PA, Tomash LA. Arly and long-term neurological complications of chemotherapy in oncology (literature review). *Malignant Tumours*. 2022;12(4):41–49. EDN: JIYRGG doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-41-49
12. Kholodova NB, Sotnikov VM, Dobrovolskaia Nlu, Ponkratova luA. Aspects of encephalopathy in oncologic patients after chemotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(12):84–88. EDN: TIWRTT doi: 10.17116/jnevro201411412184-88
13. Iozefi D, Vinidchenko M, Demchenko N. Chemobrain, phenomenon of post-chemotherapy cognitive impairment. options of mri imaging and follow up monitoring. *Glavnyi Vrach Uga Russia*. 2017;(3):43–47. EDN: YZBIQZ
14. Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1925–1940. doi: 10.1093/annonc/mdz410
15. Henderson FM, Cross AJ, Baraniak AR. 'A new normal with chemobrain': Experiences of the impact of chemotherapy-related cognitive deficits in long-term breast cancer survivors. *Health Psychol Open*. 2019;6(1):2055102919832234. doi: 10.1177/2055102919832234
16. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102–113. doi: 10.3109/09540261.2013.864260
17. Fernandez HR, Varma A, Flowers SA, Rebeck GW. Cancer chemotherapy related cognitive impairment and the impact of the Alzheimer's disease risk factor APOE. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3842. doi: 10.3390/cancers12123842
18. Murillo LC, Sutachan JJ, Albarracín SL. An update on neurobiological mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI). *Toxicol Rep*. 2023;10:544–553. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.04.015
19. Kesler SR. Default mode network as a potential biomarker of chemotherapy-related brain injury. *Neurobiol Aging*. 2014;35(Suppl 2):S11–S19. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.036
20. Li M, Caeyenberghs K. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced changes in brain and cognitive functioning: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;92:304–317. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.019
21. Henneghan A, Rao V, Harrison RA, et al. Cortical brain age from pre-treatment to post-chemotherapy in patients with breast cancer. *Neurotox Res*. 2020;37(4):788–799. doi: 10.1007/s12640-019-00158-z
22. Burté F, Carelli V, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(1):11–24. doi: 10.1038/nrneurol.2014.228
23. Chiu GS, Maj MA, Rizvi S, et al. Pifithrin-m prevents cisplatin-induced chemobrain by preserving neuronal mitochondrial function. *Cancer Res*. 2017;77(3):742–752. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1817
24. Devine MJ, Kittler JT. Mitochondria at the neuronal presynapse in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(2):63–80. doi: 10.1038/nrn.2017.170
25. Ren X, Keeney JTR, Miriyala S, et al. The triangle of death of neurons: oxidative damage, mitochondrial dysfunction, and loss of choline-containing biomolecules in brains of mice treated with doxorubicin. Advanced insights into mechanisms of chemotherapy induced cognitive impairment ('chemobrain') involving TNF-α. *Free Radic Biol Med*. 2019;134:1–8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.029
26. Ma J, Huo XJ, Jarpe MB, et al. Pharmacological inhibition of HDAC6 reverses cognitive impairment and tau pathology as a result of cisplatin treatment. *Acta Neuropathol Commun*. 2018;6(1):103. doi: 10.1186/s40478-018-0604-3
27. Shirihai OS, Song M, Dorn GW 2nd. How mitochondrial dynamism orchestrates mitophagy. *Circ Res*. 2015;116(11):1835–1849. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306374
28. Mattson MP, Gleichmann M, Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron*. 2018;60(5):748–766. doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.010

29. Andres AL, Gong X, Di K, Bota DA. Low-doses of cisplatin injure hippocampal synapses: a mechanism for 'chemo' brain? *Exp Neurol*. 2014;255:137–144. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.02.020
30. English K, Shepherd A, Uzor NE, et al. Astrocytes rescue neuronal health after cisplatin treatment through mitochondrial transfer. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):36. doi: 10.1186/s40478-020-00897-7
31. Wang XM, Walitt B, Saligan L, et al. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine*. 2015;72(1):86–96. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.006
32. Gutmann DH. Clearing the Fog surrounding Chemobrain. *Cell*. 2019;176(1–2):2–4. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.027
33. Asher A. Cognitive dysfunction among Cancer survivors. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(5 Suppl 1):S16–S26. doi: 10.1097/PHM.0b013e31820be463
34. Jiang T, Cadenas E. Astrocytic metabolic and inflammatory changes as a function of age. *Aging Cell*. 2014;13(6):1059–1067. doi: 10.1111/acer.12268
35. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics Genom*. 2011;21(7):440–446. doi: 10.1097/FPC.0b013e3182833ffb56
36. Alhowail AH, Bloemer J, Majrashi M, et al. Doxorubicin-induced neurotoxicity is associated with acute alterations in synaptic plasticity, apoptosis, and lipid peroxidation. *Toxicol. Mech. Methods*. 2019;29(6):457–466. doi: 10.1080/15376516.2019.1600086
37. Christie L-A, Acharya MM, Parihar VK, et al. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clin. Cancer Res*. 2012;18(7):1954–1965. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2000
38. Salas-Ramirez KY, Bagnall C, Frias L, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide induce cognitive dysfunction and activate the ERK and AKT signaling pathways. *Behav Brain Res*. 2015;292:133–141. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.028
39. Gaman A, Uzoni A, Popa-Wagner A, et al. The role of oxidative stress in etiopathogenesis of chemotherapy induced cognitive impairment (CICI) — “Chemobrain”. *Aging Dis*. 2016;7(3):307–317. doi: 10.14336/AD.2015.1022
40. Sekeres MJ, Bradley-Garcia M, Martinez-Canabal A, Winocur G. Chemotherapy-induced cognitive impairment and hippocampal neurogenesis: a review of physiological mechanisms and interventions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12697. doi: 10.3390/ijms222312697
41. Fukuda Y, Li Y, Segal RA. A Mechanistic understanding of axon degeneration in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Neurosci*. 2017;11:481. doi: 10.3389/fnins.2017.00481
42. Gibson EM, Nagaraja S, Ocampo A, et al. Methotrexate chemotherapy induces persistent tri-glial dysregulation that underlies chemotherapy-related cognitive impairment. *Cell*. 2019;176(1–2):43–55.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.049
43. Zvonkov EE, Koroleva DA, Gabeeva NG et al. high-dose chemotherapy for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the CNS-2015 protocol. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2019;64(4):447–461. EDN: ZANTQB doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461
44. Penzin OV, Shvyrev SL, Zarubina TV. Results of implementation in the clinical practice the prognostic model for assessing the risk development of mielotoxic complications of chemotherapy. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;26(1):112–118. EDN: ZALHUT doi: 10.24411/1609-2163-2019-16061
45. Mesheryakova AV, Zorkin EK. Deficiency of the peripheral nervous system in the structure of post-chemotherapeutic complications. Literature review. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2017;(9):35–40. EDN: ZHKZR
46. Tanimukai H, Kudo T. Fluvoxamine alleviates paclitaxel-induced neurotoxicity. *Biochem Biophys Rep*. 2015;4:202–206. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.09.014
47. De Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, et al. Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(10):1229–1254. doi: 10.1007/s40262-018-0644-7
48. Nguyen LD, Ehrlich BE. Cellular mechanisms and treatments for chemobrain: insight from aging and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med*. 2020;12(6):e12075. doi: 10.15252/emmm.202012075
49. Walker AK, Chang A, Ziegler AI, et al. Low dose aspirin blocks breast cancer-induced cognitive impairment in mice. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208593. doi: 10.1371/journal.pone.0208593
50. Chang A, Chung NC, Lawther AJ, et al. The anti-inflammatory drug aspirin does not protect against chemotherapy-induced memory impairment by paclitaxel in mice. *Front Oncol*. 2020;10:564965. doi: 10.3389/fonc.2020.564965
51. Chong CR, Chabner BA. Mysterious metformin. *Oncologist*. 2009;14(12):1178–1181. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0286
52. Alharbi I, Alharbi H, Almogbel Y, et al. Effect of metformin on doxorubicin-induced memory dysfunction. *Brain Sci*. 2020;10(3):152. doi: 10.3390/brainsci10030152
53. Xavier JB, Young VB, Skufca J, et al. The cancer microbiome: distinguishing direct and indirect effects requires a systemic view. *Trends Cancer*. 2020;6(3):192–204. doi: 10.1016/j.trecan.2020.01.004
54. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020;368(6494):973–980. doi: 10.1126/science.aay9189
55. Ciernikova S, Mego M, Chovanec M. Exploring the potential role of the gut microbiome in chemotherapy-induced neurocognitive disorders and cardiovascular toxicity. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):782. doi: 10.3390/cancers13040782
56. Das A, Ranadive N, Kinra M, et al. An overview on chemotherapy-induced cognitive impairment and potential role of antidepressants. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2020;18(9):838–851. doi: 10.2174/1570159X18666200221113842
57. Omi T, Tanimukai H, Kanayama D, et al. Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of Sigma-1 receptor. *Cell Death Dis*. 2014;5(7):e1332. doi: 10.1038/cddis.2014.301
58. Wood LJ, Nail LM, Perrin NA, et al. The cancer chemotherapy drug etoposide (VP-16) induces proinflammatory cytokine production and sickness behavior-like symptoms in a mouse model of cancer chemotherapy-related symptoms. *Biol Res Nurs*. 2006;8(2):157–169. doi: 10.1177/1099800406290932
59. Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology*. 2013;67:304–317. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.10.002
60. Rowe MK, Chuang DM. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6(21):1–18. doi: 10.1017/S1462399404008385
61. Yazlovitskaya EM, Edwards E, Thotala D, et al. Lithium treatment prevents neurocognitive deficit resulting from cranial irradiation. *Cancer Res*. 2006;66(23):11179–11186. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2740

- 62.** Rola R, Raber J, Rizk A, et al. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp Neurol*. 2004;188(2):316–330. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.05.005
- 63.** Mohamed RH, Karam RA, Amer MG. Epicatechin attenuates doxorubicin-induced brain toxicity: critical role of TNF- α , iNOS and NF- κ B. *Brain Res Bull*. 2011;86(1–2):22–28. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.07.001
- 64.** John J, Kinra M, Ranadive N, et al. Neuroprotective effect of Mulmina Mango against chemotherapy-induced cognitive decline in mouse model of mammary carcinoma. *Sci. Rep*. 2022;12(1):3072. doi: 10.1038/s41598-022-06862-9
- 65.** Jaiswara PK, Shukla SK. Chemotherapy-mediated neuronal aberration. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(8):1165. doi: 10.3390/ph16081165
- 66.** Howes MJ, Perry E. The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia. *Drugs Aging*. 2011;28(6):439–468. doi: 10.2165/11591310-000000000-00000
- 67.** Ongnok B, Khuanjing T, Chunchai T, et al. Donepezil protects against doxorubicin-induced chemobrain in rats via attenuation of inflammation and oxidative stress without interfering with doxorubicin efficacy. *Neurotherapeutics*. 2023;20(2):602–603. doi: 10.1007/s13311-023-01347-7
- 68.** Alsikhan RS, Aldubayan MA, Almami IS, Alhowail AH. Protective effect of galantamine against doxorubicin-induced neurotoxicity. *Brain Sci*. 2023;13(6):971. doi: 10.3390/brainsci13060971

ОБ АВТОРАХ

*** Константин Станиславович Сергиенко**, ординатор;
адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;
ORCID: 0000-0002-2942-6174;
eLibrary SPIN: 7792-3042;
e-mail: kostya_s99@mail.ru

Каусар Камилович Яхин, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5958-5355;
eLibrary SPIN: 6275-6051;
e-mail: yakhinkk@gmail.com

Дина Тимуровна Загреддинова, ординатор;
ORCID: 0009-0002-9961-6245;
eLibrary SPIN: 6894-1320;
e-mail: dinakadirleeva99@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Konstantin S. Sergienko**, Resident;
address: 49 Butlerova Str., 420012 Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-2942-6174;
eLibrary SPIN: 7792-3042;
e-mail: kostya_s99@mail.ru

Kausar K. Yakhin, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5958-5355;
eLibrary SPIN: 6275-6051;
e-mail: yakhinkk@gmail.com

Dina T. Zagretidinova, Resident;
ORCID: 0009-0002-9961-6245;
eLibrary SPIN: 6894-1320;
e-mail: dinakadirleeva99@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author